

⑫ 公開特許公報(A) 平2-9856

⑤ Int. Cl.⁵C 07 C 317/22
315/04

識別記号

庁内整理番号

8217-4H

④ 公開 平成2年(1990)1月12日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑤ 発明の名称 新規なヒドロキシスルホンおよびその製造方法

② 特 願 昭63-160464

② 出 願 昭63(1988)6月27日

⑦ 発 明 者 大 西 孝 志 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株式会社クラレ内
 ⑦ 発 明 者 鈴 木 繁 昭 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株式会社クラレ内
 ⑦ 発 明 者 森 俊 樹 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株式会社クラレ内
 ⑦ 出 願 人 株 式 会 社 ク ラ レ 岡山県倉敷市酒津1621番地
 ⑦ 代 理 人 弁 理 士 本 多 堅

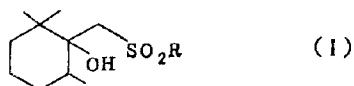
明 細 書

1. 発明の名称

新規なヒドロキシスルホンおよびその製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



(式中、Rは置換されていてもよいアリール基を表わす)

で示されるヒドロキシスルホン。

2. Rが低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基を表わす請求項1記載のヒドロキシスルホン。

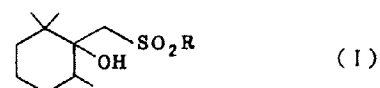
3. 一般式(II)



(式中、Rは置換されていてもよいアリール基を表わす)

で示される化合物と2,2,6-トリメチルシク

ロヘキサノンとを塩基の存在下に反応させることを特徴とする一般式(I)



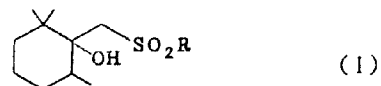
(式中、Rは前記定義のとおりである)

で示されるヒドロキシスルホンの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は一般式(I)



(式中、Rは置換されていてもよいアリール基を表わす)で示されるヒドロキシスルホン及びその製造方法に関する。

本発明によって提供される一般式(I)のヒドロキシスルホンは医薬、飼料添加剤として使用されているビタミンA及びそのアセテート、パルミテートに代表されるビタミンAのカルボン酸エステ

ルあるいはビタミンA酸の合成中間体である β -シクロゲラニルフェニルスルホンの合成中間体として有用である。

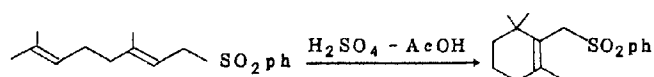
参考文献, 大寺ら, J. Org. Chem., 51, 3834(1986)

大寺ら, J. Am. Chem. Soc., 106, 3670(1984)

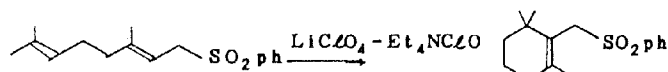
[従来の技術]

従来、 β -シクロゲラニルフェニルスルホンは図1に示すように3,7-ジメチル-2,6-オクタジエニルフェニルスルホン(通称:ゲラニルフェニルスルホン)を硫酸酸性条件下あるいは電解反応条件下で閉環反応に付することにより製造されることが知られている。

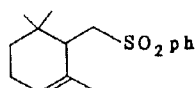
1) 特公昭57-48549号公報



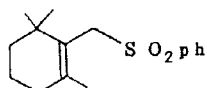
2) 宇根山ら, Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 1859(1985)



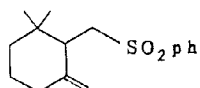
本発明の他の1つの目的はその新規な化合物を製造する方法を提供することにある。



α -シクロゲラニルフェニルスルホン,



β -シクロゲラニルフェニルスルホン,



γ -シクロゲラニルフェニルスルホン

[課題を解決するための手段]

本発明によれば、上記の目的は、前記一般式(I)で示されるヒドロキシスルホンを提供することによって達成され、また一般式(II)



(式中、Rは前記定義のとおりである)で示され

[発明が解決しようとする課題]

上記1)の方法にしたがって β -シクロゲラニルフェニルスルホンを製造する場合には、副生物としてその異性体である α -シクロゲラニルフェニルスルホンが約20%程度生成する。また2)の方法にしたがって製造する場合には、目的物である β -シクロゲラニルフェニルスルホンに比較して異性体である α -シクロゲラニルフェニルスルホン及び γ -シクロゲラニルフェニルスルホンが多量に生成する。従ってビタミンAまたはビタミンA酸合成の重要合成中間体である β -シクロゲラニルフェニルスルホンを高純度で製造するには、上記の反応混合物からクロマトグラフィーあるいは晶析等によって各々の異性体を分離する工程が必要である。

しかして、本発明の1つの目的は安価にかつ容易に入手できる工業原料から好収率でビタミンAまたはビタミンA酸合成の重要中間体である β -シクロゲラニルフェニルスルホンを選択的に製造することができる新規な化合物を提供することにある。

る化合物と2,2,6-トリメチルシクロヘキサノン塩基の存在下に反応させることを特徴とする一般式(I)で示されるヒドロキシスルホンの製造方法を提供することによって達成される。

上記の一般式(I)及び一般式(II)におけるRを詳しく説明する。Rは置換されていてもよいアリール基を表わし、ここで置換基としては、例えば、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチルなどの低級アルキル基;メトキシエトキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシなどの低級アルコキシ基;塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子などがあげられる。好適な置換基の例は低級アルキル基である。また置換基はオルト(o)位、メタ(m)位又はパラ(p)位のいずれの位置にあってもよく、1個又は2個以上の複数個であってもよい。置換されていてもよいアリール基の具体例にはフェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、p-エチルフェニル基、p-n-プロピルフェニル基、

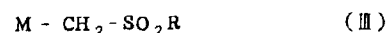
p - i - プロピルフェニル基、p - n - ブチルフェニル基、2,4 - ジメチルフェニル基、p - メトキシフェニル基、2,4 - ジメトキシフェニル基、p - クロルフェニル基、p - ブロムフェニル基などがあげられる。これらのうち好適なものはフェニル基及び p - トリル基であり、特に好適なものはフェニル基である。

本発明に従う一般式(II)で示される化合物と2,2,6 - トリメチルシクロヘキサノンの反応は塩基の存在下に行なわれる。ここで言う塩基とは一般式(II)で示される化合物において $-SO_2R$ 基が結合しているメチル基にアニオンを発生させる能力のある塩基であり、例えば、メチルリチウム、n - ブチルリチウムなどの有機リチウム化合物；メチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムプロミド、エチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムプロミド、エチルマグネシウムアイオダイド、1 - プロピルマグネシウムクロリド、n - プロピルマグネシウムクロリド、n - ブチルマグネシウムクロリドなどの有機マグネシウムハ

の鎖状又は環状エーテルなどを単独又は混合して用いることができる。反応は用いる塩基によっても異なるが、通常 $-100^{\circ} \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは $-80^{\circ} \sim 50^{\circ}C$ の温度範囲内で行なわれる。また反応はヘリウム、窒素、アルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で行なうのが有利である。反応時間は採用した塩基、溶媒、反応温度等によって変化するが、例えばエチルマグネシウムクロリドのエーテル溶液を使用してベンゼン溶媒中で約 $10 \sim 20^{\circ}C$ で反応を行なう場合には約3時間で十分である。上記の方法で製造した一般式(III)で示される有機金属化合物は単離されることなく、そのまま2,2,6 - トリメチルシクロヘキサノンと反応させて一般式(I)で示されるヒドロキシスルホンを製造することができる。この反応は一般的には上記の方法であらかじめ製造した一般式(III)で示される有機金属化合物の中に2,2,6 - トリメチルシクロヘキサノンを添加することによっても達成されるが、添加がこれと逆であっても一同に盛りつかえない。なお2,2,6 - トリメチルシクロヘキサ

ノンは無溶媒で反応に用いることもできるが、例

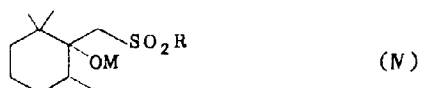
例えばヘキサン、ヘプタン、ベンゼンなどの脂肪族又は芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジ - 1 - プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど



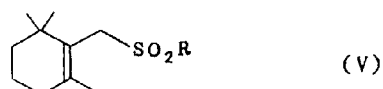
(式中、Rは前記定義のとおりであり、Mはリチウム原子又は MgY であり、Yはハロゲン原子を表わす)で示される有機金属化合物が製造され、次いで該有機金属化合物と2,2,6 - トリメチルシクロヘキサノンを反応させて一般式(I)で示されるヒドロキシスルホンが製造される。塩基の使用量は一般式(II)で示される化合物1モルに対して約0.1 ~ 1モル、好ましくは0.5 ~ 1モルの範囲内で変えることができる。一般式(II)で示される化合物と塩基との反応は通常溶媒中で行なわれ、用いる溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなどの脂肪族又は芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジ - 1 - プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど

ノンは無溶媒で反応に用いることもできるが、例えばヘキサン、ヘプタン、ベンゼンなどの脂肪族又は芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジ - 1 - プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの鎖状又は環状エーテルなどの単独又は混合溶媒に希釈して用いることもできる。反応は通常 $-100^{\circ} \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは $-50^{\circ} \sim 50^{\circ}C$ の温度範囲内で行なわれる。また反応はヘリウム、窒素、アルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で行なうのが有利である。反応時間は採用した反応温度などによって変化するが、 $10^{\circ} \sim 20^{\circ}C$ の温度範囲で反応を行なう場合には約3時間で十分である。なお2,2,6 - トリメチルシクロヘキサノンは通常前記の塩基1モルに対して0.1 ~ 10モルの量で使用されるが、この数値範囲は限定的ではない。

一般式(III)で示される有機金属化合物と2,2,6 - トリメチルシクロヘキサノンとの反応では一般式(IV)



(式中、R 及び M は前記定義のとおりである) で示されるヒドロキシスルホンのリチウム又はマグネシウム塩が生成するが、反応混合液から一般式 (I) で示されるヒドロキシスルホンの分離、回収は常法にしたがって行なうことができる。例えば該反応混合液を水、塩化アンモニウム水溶液、希塩酸などに注いで、一般式 (N) で示されるヒドロキシスルホンのリチウム又はマグネシウム塩を加水分解して一般式 (I) で示されるヒドロキシスルホンに変換させたのち有機層を分離し、その有機層に対して必要により水洗及び／又は無水硫酸ナトリウムによる乾燥及び／又は減圧条件下での溶媒の留去を行なったのち、一般式 (I) で示されるヒドロキシスルホンを単離することができる。こうして得られたヒドロキシスルホンは、クロマトグラフィー、再結晶などの精製手段に付することにより、さらに純度を高めることができる。かか



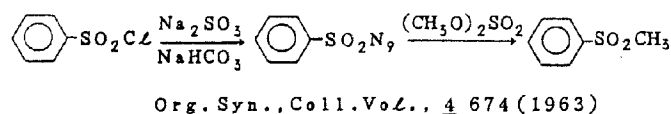
(式中、R は前記定義のとおりである) で示される β -シクロヘキサニルアリアルスルホンに変換することができる。この反応は自体公知の方法で行なうことができる。すなわち一般式 (I) で示されるヒドロキシスルホンに対して、例えば硫酸、リン酸などの酸又はピリジン、トリエチルアミンなどの第 3 級アミン溶媒中で塩化チオニル、塩化ホスホリン、三塩化リン、三臭化リンなどのハロゲン化剤を 0° ~ 200 °C で作用させればよい。反応終了後、反応混合物から必要に応じて沈殿物を分別し、該反応混合物を水に注いだのち有機層を抽出し、得られた有機層を、必要により適宜水洗、乾燥、溶媒留去などの前処理を行なうことにより目的とする β -シクロヘキサニルアリアルスルホンを得ることができる。

〔実施例〕

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説

明する方法で製造することができる一般式 (I) で示されるヒドロキシスルホンは文献に未載の新規な化合物である。

上記一般式 (I) で示されるヒドロキシスルホンの製造において出発原料として使用する一般式 (II) で示される化合物はそれ自体公知の化合物であり、例えば一般式 (II) において R がフェニル基である化合物は安価な工業原料であるベンゼンスルホンクロリドから次の方法により製造されることが知られている。



また、2,2,6-トリメチルシクロヘキサノンヒシクロヘキサノンのメチル化反応により製造されることが知られている (J. Am. Chem. Soc., 71, 4136 (1949) を参照)。

上記一般式 (I) で示されるヒドロキシスルホンは脱水反応に付することにより一般式 (V)

明する。

実施例 1

100 ml のナス形フラスコにフェニルメチルスルホン 1.56 g、ベンゼン 30 ml 及びジエチルエーテル 10 ml をとり均一溶液とした。次にこの溶液に、窒素ガス雰囲気下でエチルマグネシウムクロリドのジエチルエーテル溶液 (1.17 M) 8.5 ml を内温 0 ~ 5 °C で滴下し、さらにその温度で 1 時間攪拌した。白い固体が析出した。次いで、この中へ 2,2,6-トリメチルシクロヘキサノン 1.30 g をベンゼン 5 ml に溶かした溶液を 0 ~ 5 °C で滴下し、滴下終了後その温度で 30 分攪拌、さらに室温下で 2 時間攪拌した。反応混合物を 5 % 塩酸水 20 ml 中に注いで、ジエチルエーテル 30 ml で有機層を抽出した。有機層を 1 % 炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

ジエチルエーテル及びベンゼンを減圧下に留去して、粘稠な油分 3.10 g を得た。この油分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液、酢

酸エチル／ヘキサン＝3／7)に付することにより白色結晶2.14gを得た。このものは下記に示す機器分析データにより(1-ヒドロキシ-2,2,6-トリメチルシクロヘキサン-1-イル)-メチルフェニルスルホンであることを確認した。収率78%。

IR(フィルム) ν (cm^{-1}): 3520, 3050, 2910, 1570, 1440, 1380, 1290, 1130, 1070, 730, 680

NMR $\delta^{\text{CDCl}_3}_{\text{HMB}}$: 0.65~2.15(m, 16H), 3.02~3.62(m, 3H), 7.35~8.06(m, 5H)

FD-MS m/e : 296(M^+)

実施例2

100mlの三口フラスコにフェニルメチルスルホン1.56g及びテトラヒドロフラン20mlをとった。次にこの溶液に、窒素ガス雰囲気下でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.5M)6.7mlを内温-20~-15℃で滴下し、さらにその温度で1時間攪拌した。次いで、この中へ2,2,6-トリメチルシクロヘキサノン1.30gをテトラ

塩化チオニル1.00gを滴下した。滴下と同時に白い沈殿が生じた。滴下終了後その温度で10分、さらにリフラックス下で3時間反応した。反応混合物を5%の塩酸水30ml中に注いで、ベンゼン50mlで2回有機層を抽出した。有機層を合し、1%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ベンゼンを減圧下に留去して、結晶性の油分1.83gを得た。このものは高速液体クロマトグラフィー分析の結果、 β -シクロゲラニルフェニルスルホンを1.60g含有していた。収率85%。

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム: ケムコソルブ 5S1, ϕ 4.0×300mm

展開液: 酢酸エチル／ヘキサン＝5／95

検出: UV(254nm)

〔発明の効果〕

本発明の方法によれば上記の実施例から明らかとなり安価にかつ容易に入手できる工業原料から好収率でかつ容易に一般式(I)で示されるヒドロキンスルホンを製造することができる。また本

ヒドロフラン5mlに溶かした溶液を-20~-15℃で滴下した。滴下終了後-20~-15℃で30分間、さらに室温下で2時間攪拌した。反応混合物を5%塩酸水20ml中に注いで、ベンゼン50mlで2回有機層を抽出した。有機層を合し、1%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

テトラヒドロフラン及びベンゼンを減圧下に留去して、粘稠な油分3.13gを得た。この油分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液: 酢酸エチル／ヘキサン＝3／7)に付することにより白色結晶2.30gを得た。このもののIR, NMR及びMSスペクトルは、実施例1のそれと一致した。収率84%。

参考例

実施例1で得た(1-ヒドロキシ-2,2,6-トリメチルシクロヘキサン-1-イル)-メチルフェニルスルホン2.00g及びピリジン10mlを30mlのナス形フラスコにとり、均一溶液としたのち浴温-10~-5℃で冷却した。次いでこの中に

発明の一般式(I)で示されるヒドロキンスルホンは上記の参考例から明らかとなり好収率でかつ容易に、ビタミンA又はそのカルボン酸エステル合成中間体として有用な β -シクロゲラニルアールスルホンに誘導される。

特許出願人 株式会社 クラレ
代理人 弁理士 本多 堅